



Offenlegungsschrift 1926 024

Aktenzeichen: P 19 26 024.3

Anmeldetag: 22. Mai 1969

Offenlegungstag: 27. November 1969

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 22. Mai 1968 18. Dezember 1968 25. März 1969

Land: Schweiz

Aktenzeichen: 7658-68 18845-68 4470-69

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: Schalk, Dr. W.; Wirth, Dipl.-Ing. P.; Dannenberg, Dipl.-Ing. G. E. M.;
Schmied-Kowarzik, Dr. V.; Weinhold, Dr. P.; Gudel, Dr. D.;
Patentanwälte, 6000 Frankfurt

Als Erfinder benannt: Oppolzer, Dr. Wolfgang, Riehen (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960):

SANDOZ AG.
Basel

Case 10-2913

Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer N'-substituierter N-Acyl-pyrazolidin-Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Aldehyd oder eines seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate, ein N'-monosubstituiertes N-Acylhydrazin und ein Olefin, dessen C/C-Doppelbindung in einem gespannten Ringsystem eingebaut und/oder zu mindestens einer weiteren Mehrfachbindung konjugiert ist, unter Austritt von Wasser miteinander umgesetzt werden. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten neuen N'-substituierten N-Acyl-pyrazolidin-Verbindungen werden ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst.

Als Aldehydkomponente kommen beispielsweise Formaldehyd, Benzaldehyd oder 4-Nitrobenzaldehyd in Betracht (wobei der Formaldehyd auch in der als Paraformaldehyd bekannten polymeren Form eingesetzt werden kann), als reaktionsfähiges funktionelles Derivat eines Aldehyds z.B. Glyoxylsäureäthylester-äthylhalbacetal. Als Hydrazinkomponente eignen sich u.a. N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, N-Acetyl-N'-methylhydrazin, N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin, N-Acetyl-N'-benzylhydrazin, N-Acetyl-N'-phenylhydrazin, N-Dimethylaminoacetyl-N'-methylhydrazin, N-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-N'-methylhydrazin, N-Acetyl-N'-(1-methyl-4-piperidyl)-hydrazin usw. Die C/C-Doppelbindung der Olefinkomponente ist in ein gespanntes Ringsystem eingebaut (wie dies z.B. bei Norbornen, Benzonor-

909848/1304

bornadien oder 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin der Fall ist) und/oder mit mindestens einer weiteren Mehrfachbindung konjugiert, z.B. mit einem aromatischen System, wie dem Benzolring, einer C/N-Dreifachbindung oder einer C/O-Doppelbindung, wie sie z.B. in einer Cyan- oder Aethoxycarbonylgruppe vorliegen; Beispiele für geeignete Olefinkomponenten mit konjugierter C/C-Doppelbindung sind Styrol, Acrylsäureäthylester, Zimtsäureäthylester, 1,1-Diphenyläthylen, 1,2-Dihydronaphthalin, Acrylnitril oder Inden.

Das Verfahren kann z.B. folgendermassen durchgeführt werden:

Die drei Komponenten werden miteinander vermischt, wobei die Aldehydkomponente (bzw. das reaktionsfähige funktionelle Aldehyd-Derivat) oder die Olefinkomponente im Ueberschuss eingesetzt wird und dadurch als Lösungsmittel dient; nach einer anderen Ausführungsart werden die drei Komponenten in äquimolaren Mengen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel aufgenommen, welches eine Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Wassers durch azeotrope Destillation erlaubt, z.B. in Benzol, Toluol, Dioxan, Dimethylformamid usw. Das Gemisch wird nun während ca. 1 - 10 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das aus dem Kühler zurückfliessende Kondensat durch einen Wasserabscheider oder (z.B. in einem Soxhlet-Apparat) über ein festes Trocknungsmittel, wie insbesondere sog. Molekularsieb oder auch Magnesiumsulfat, Calciumsulfat usw., geleitet wird. Es ist aber auch möglich, das Trocknungsmittel in das Reaktionsgemisch einzutragen. Nach einer Variante des Verfahrens setzt man zunächst die Aldehydkomponente (bzw. das reaktionsfähige funktionelle Aldehyd-Derivat) mit der Hydrazinkomponente um, z.B. durch kurzes Erwärmen auf ca. 50° in einem geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungs-

mittel, wie 1,2-Dimethoxyäthan; das entstandene Zwischenprodukt wird dann - eventuell nach vorangehender Isolierung und Reinigung - während 1 - 10 Stunden unter den oben beschriebenen wasserabscheidenden Bedingungen mit der Olefinkomponente bei erhöhter Temperatur zur Reaktion gebracht, wobei die Olefinkomponente in einem geeigneten inerten Lösungsmittel vorgelegt oder im Ueberschuss eingesetzt wird.

Nach einer weiteren Verfahrensvariante setzt man zunächst die Aldehydkomponente (bzw. das reaktionsfähige funktionelle Aldehyd-Derivat) unter den oben beschriebenen wasserabscheidenden Bedingungen mit der Hydrazinkomponente um, wobei die Reaktionstemperatur zweckmässigerweise ca. 115° nicht übersteigen sollte; das erhaltene Zwischenprodukt wird dann - ohne vorangehende Isolierung und Reinigung - mit der Olefinkomponente bei erhöhter Temperatur zur Reaktion gebracht, wobei die Olefinkomponente entweder in einem geeigneten inerten Lösungsmittel vorgelegt oder im Ueberschuss eingesetzt wird.

Nach beendeter Umsetzung können die erfindungsgemäss hergestellten N'-substituierten N-Acylpyrazolidin-Verbindungen auf übliche Weise, z.B. durch Eindampfen des Reaktionsgemisches, isoliert und nach bekannten Methoden gereinigt werden, beispielsweise durch Chromatographie, Kristallisation, Destillation usw. N-Acylpyrazolidine sind bisher nur in begrenztem Masse zugänglich gewesen, insbesondere durch Acylierung der entsprechenden Pyrazolidine, welche ihrerseits nach relativ komplizierten und aufwendigen Verfahren hergestellt werden müssen. Das erfindungsgemässe Verfahren erlaubt nun die Synthese einer breiten Klasse von N'-substituierten N-Acylpyrazolidin-Verbindungen in einer einstufigen Reaktion, mit meistens ausgezeichneten Ausbeuten und zudem unter Verwendung einfacher, leicht zugänglicher Ausgangsprodukte. So wurden

z.B. zahlreiche Ringsysteme in bisher unbekanntem Hydrierungsgrad hergestellt.

Es sei noch hervorgehoben, dass das Verfahren bei Verwendung von isomerenfreien 1,2-disubstituierten Olefinkomponenten Pyrazolidine liefert, in welchen die beiden aus der eingesetzten Olefinkomponente hervorgegangenen Ring-Kohlenstoffatome eine relative Konfiguration aufweisen, welche mit derjenigen der Olefinkomponente (cis bzw. trans) übereinstimmt. So erhält man z.B. aus Formaldehyd und N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin bei der Umsetzung mit Inden (welches als 1,2-cis-disubstituiertes Olefin aufgefasst werden kann) cis-1-Methyl-2-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol, bei der Umsetzung mit Zimtsäureäthylester dagegen trans-3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-4-phenyl-pyrazolidin oder trans-4-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-3-phenyl-pyrazolidin. Weiter erhält man durch stereospezifische Reaktion aus Glyoxylsäureäthylester-äthylhalbacetal, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Inden (3SR,3aSR,8bSR)-1-Methyl-2-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-carbonsäureäthylester, worin die beiden 5-gliedrigen Ringe cis-Verknüpfungen zeigen, usw.

Die erfindungsgemäss hergestellten N'-substituierten N-Acylpyrazolidinverbindungen können als vielseitig verwendbare Zwischenprodukte bei der Synthese organischer Verbindungen eingesetzt werden, insbesondere bei der Herstellung von wertvollen Heilmitteln.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen.

Beispiel 1: 1-Methyl-2-phenylacetyl-3-phenylpyrazolidin

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 6 ml Toluol, 6 ml Styrol und 1,5 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre während 2 1/2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat zwecks Entfernung des bei der Reaktion abgespaltenen Wassers durch 4 g Molekularsieb leitet. Man dampft das Reaktionsgemisch ein, trägt den Rückstand an 14 g Kieselgel auf und eluiert mit 50 ml Benzol/Essigester (1:1). Das Eluat wird eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung als Rückstand verbleibt; Smp. 99 - 100°, nach Kristallisation aus Aether.

Beispiel 2: 1-Methyl-2-phenylacetyl-3-phenylpyrazolidin

Man versetzt eine Lösung von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin in 20 ml 1,2-Dimethoxyäthan mit 0,9 ml einer 38%igen wässerigen Formaldehydlösung, erwärmt 5 Minuten auf 50° und dampft das Reaktionsgemisch bei 25°/15 mm Hg ein. Der Rückstand wird 30 Minuten bei 25°/0,1 mm Hg getrocknet und dann in 15 ml Methylenchlorid/Aether (1:1) aufgenommen; nach 20 stündigem Stehen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit Methylenchlorid/Aether gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge scheiden sich nach 16 Stunden weitere Kristalle ab, welche wie oben isoliert werden. Nach Kristallisation aus Methylenchlorid schmilzt das N'-Hydroxymethyl-N'-methyl-phenylelessigsäurehydrazid bei 92 - 93°.

Ein Gemisch von 0,78 g N'-Hydroxymethyl-N'-methyl-phenylelessigsäurehydrazid, 8 ml Toluol und 4 ml Styrol wird während 2 1/2 Stunden unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat zwecks Entfernung des bei

1926024

der Reaktion abgespaltenen Wassers über 4 g Molekularsieb leitet. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben; man erhält die im Titel genannte Verbindung vom Smp. 99 - 100° (aus Aether).

Beispiel 3: 3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 6 ml Toluol, 8 ml Acrylsäureäthylester und 1,5 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 2 1/2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Das eingedampfte Reaktionsgemisch wird an 130 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 100 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 5 - 9 erhält man die im Titel genannte Verbindung als öligen Rückstand, welcher bei -20° aus Aether/Pentan kristallisiert wird und dann bei 33 - 34° schmilzt.

Beispiel 4: 3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 1,5 g Paraformaldehyd und 12 ml Toluol wird während 16 Stunden unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat über 4 g Molekularsieb leitet. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 0° gekühlt und filtriert; das Filtrat wird nach Zusatz von 6 ml Acrylsäureäthylester 2 1/2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung (wie in

909848/1304

Beispiel 3 beschrieben) erhält man reines 3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin vom Smp. 33 - 34°.

Beispiel 5: cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 6 ml Toluol, 12 ml Inden und 1,5 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 2 1/2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat über 4 g Molekularsieb leitet. Man dampft das Reaktionsgemisch ein und chromatographiert den Rückstand an 100 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (9:1), wobei man Fraktionen zu 100 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 4 - 6 verbleibt die im Titel genannte Verbindung als kristalliner Rückstand; sie wird aus Aether umkristallisiert und schmilzt dann bei 92,5 - 93,5°.

Beispiel 6: trans-3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-4-phenyl-pyrazolidin oder trans-4-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-3-phenyl-pyrazolidin

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 8 ml Toluol, 3 ml trans-Zimtsäureäthylester und 1,5 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 3 1/2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat über 4 g Molekularsieb leitet. Dann wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei 25° stehen gelassen, filtriert und eingedampft. Man chromatographiert den verbleibenden Rückstand an 28 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (9:1), wobei man Fraktionen von 28 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 2 - 4 bleibt ein einheitliches, öliges Produkt zurück, das nach Kristallisation

aus Aether/Pentan bei 63 - 65° schmilzt; es handelt sich um eine der beiden im Titel genannten Verbindungen.

Beispiel 7: 2-Acetyl-3,5-diphenyl-1-methyl-pyrazolidin

Ein Gemisch von 4,4 g N-Acetyl-N'-methylhydrazin, 5,3 g Benzaldehyd und 60 ml Toluol wird 9 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das Kondensat über 4 g Molekularsieb geleitet wird. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 20° gekühlt und filtriert; das Filtrat wird eingedampft. Eine Lösung von 1 g des öligen Rückstandes in 2 ml Styrol wird 20 Stunden bei 110° unter Stickstoff gerührt. Dann wird das überschüssige Styrol bei 30°/0,1 mm Hg abgedampft, wobei ein Gemisch der cis- und der trans-Form der im Titel genannten Verbindung zurückbleibt. Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (9:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen von 50 ml aufängt. Die Fraktionen 8 und 9 ergeben beim Eindampfen das eine der beiden Stereoisomeren als reines öliges Produkt. NMR-Spektrum: (CDCl₃): 3H(s)δ=2,20, 2H(Signalhaufen)δ=2,3-3,0, 3H(s)δ=2,81, 1H(t, J=5)δ=4,2, 1H(t, J=8)δ=5,33, 10H(s)δ=7,32 ppm.

Beim Eindampfen der Fraktionen 11 und 12 verbleibt das andere Stereoisomere als Rückstand.

Beispiel 8: cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol

In ein unter Rückfluss siedendes Gemisch von 160 g 1,2-Dihydronaphthalin und 120 ml Toluol wird innerhalb von 9 Stunden ein Gemisch von 68 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und

16,5 g Paraformaldehyd in 10 Portionen zu je 8,5 g eingetragen, wobei das aus dem Kühler zurückfliessende Kondensat durch einen Wasserabscheider geleitet wird. Anschliessend dampft man das Reaktionsgemisch ein, trägt den Rückstand an 500 g Kieselgel auf und eluiert zuerst mit 1,5 lt Benzol und hierauf mit 7 lt Benzol/Essigester (9:1), wobei man Fraktionen zu 0,5 lt auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 4 - 18 verbleibt die im Titel genannte Verbindung als Rückstand; Smp. 70,5 - 71,5°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 9: 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-3-carbonitril
und
1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-4-carbonitril

Man versetzt eine Lösung von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin in 20 ml 1,2-Dimethoxyäthan mit 0,9 ml einer 38%igen wässerigen Formaldehydlösung, erwärmt 5 Minuten auf 50° und dampft das Reaktionsgemisch bei 25°/15 mm Hg ein. Der Rückstand wird 30 Minuten bei 25°/0,1 mm Hg getrocknet und dann in 15 ml Methylenchlorid/Aether (1:1) aufgenommen; nach 20-stündigem Stehen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit Methylenchlorid/Aether gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge scheiden sich nach 16 Stunden weitere Kristalle ab, welche wie oben isoliert werden. Nach Kristallisation aus Methylenchlorid schmilzt das N'-Hydroxymethyl-N'-methyl-phenylelessigsäurehydrazid bei 92 - 93°.

Eine Lösung von 1,94 g N'-Hydroxymethyl-N'-methyl-phenylelessigsäurehydrazid in 15 ml heissem Benzol wird 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch einen Wasserabscheider leitet. Hierauf wird die klare Lösung nach Zusatz von 8 ml Acrylnitril in einem Druckgefäss während

5 Stunden auf 120° erhitzt. Man dampft das Reaktionsgemisch ein und chromatographiert den Rückstand an 120 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (1:1), wobei man Fraktionen zu 120 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 4 - 6 erhält man 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-3-carbonitril vom Smp. 68 - 69° (nach Kristallisation aus Aether/Pentan); Fraktionen 7 - 8 ergeben beim Eindampfen 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-4-carbonitril vom Smp. 84 - 86° (nach Kristallisation aus Aether/Pentan).

Beispiel 10: 2-Acetyl-3,3-diphenyl-1-methylpyrazolidin

Ein Gemisch von 0,88 g N-Acetyl-N'-methylhydrazin, 8 ml Toluol, 6,4 g 1,1-Diphenyläthylen und 1,0 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre während 4 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel zuerst mit 400 ml Benzol/Essigester (3:1) und dann mit 600 ml Essigester chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 100 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 5 - 10 erhält man die im Titel genannte Verbindung; Smp. 123 - 124°, nach Kristallisation aus Aether.

Beispiel 11: 2-Acetyl-1-isopropyl-3-phenylpyrazolidin

Ein Gemisch von 17,4 g N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin, 90 ml Toluol, 90 ml Styrol und 6 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat über einen Wasserabscheider leitet. Der beim Eindampfen des Reaktionsgemisches verbleibende Rückstand wird an

100 g Kieselgel zuerst mit 300 ml Benzol und dann mit 1000 ml Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 300 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 2 - 4 erhält man die im Titel genannte Verbindung als öliges Produkt. NMR-Spektrum (CDCl_3): 6H (Signalhaufen) δ : 0,8-1,4, 7H (Signalhaufen) δ : 2,0-3,15, 1H (m) δ : 3,4, 1H(t) J = 8,5 cps δ : 5,38, 5H(s) δ : 7,3 ppm.

Beispiel 12: 2-Acetyl-1-benzyl-3-phenylpyrazolidin

Ein Gemisch von 1,64 g N-Acetyl-N'-benzylhydrazin, 12 ml Toluol, 8 ml Styrol und 0,4 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 8 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Der beim Eindampfen des Reaktionsgemisches verbleibende Rückstand wird an 150 g Kieselgel zuerst mit 300 ml Benzol und dann mit 1050 ml Benzol/Essigester (9:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 150 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 5 - 9 erhält man die im Titel genannte Verbindung; Smp. 94 - 96°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 13: cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol

Ein Gemisch von 1,64 g N-Acetyl-N'-benzylhydrazin, 12 ml Toluol, 7 ml Inden und 0,4 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 6 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Man dampft das Reaktionsgemisch ein und chromatographiert den Rückstand an 12 g Kieselgel mit 30 ml Benzol, gefolgt von

60 ml Benzol/Essigester (3:1), wobei man Fraktionen zu 30 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 2 - 3 erhält man die im Titel genannte Verbindung; Smp. 99 - 100°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 14: cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-benz[g]indazol

In ein unter Rückfluss siedendes Gemisch von 4 ml 1,2-Dihydronaphthalin und 12 ml Toluol wird innerhalb von 9 Stunden ein Gemisch von 1,64 g N-Acetyl-N'-benzylhydrazin und 0,4 g Paraformaldehyd in 10 Portionen zu je 0,2 g eingetragen, wobei man das Rückfluss-Kondensat über 4 g Molekularsieb leitet. Dann wird das Reaktionsgemisch weitere 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird an 12 g Kieselgel mit 30 ml Benzol, gefolgt von 60 ml Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 30 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 2 - 3 verbleibt die im Titel genannte Verbindung als Rückstand; Smp. 110 - 111°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 15: cis-1-Acetyl-2-phenyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol

Zu einem unter Rückfluss siedenden Gemisch von 300 ml Inden und 300 ml Toluol gibt man innerhalb von 9 Stunden ein Gemisch von 45 g N-Acetyl-N'-phenylhydrazin und 12 g Paraformaldehyd in 10 Portionen zu je 5,7 g, wobei man das Rückfluss-Kondensat über einen Wasserabscheider leitet. Dann wird das Reak-

tionsgemisch weitere 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird an 1600 g Kieselgel aufgetragen und nacheinander mit 6 lt Benzol, 2 lt Benzol/Essigester (9:1) und dann mit 6 lt Benzol/Essigester (3:1) eluiert, wobei man Fraktionen zu 2 lt auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 3 - 5 verbleibt die im Titel genannte Verbindung als Rückstand; Smp. 115 - 117°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 16: 4,7-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-1H-indazol

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 12 ml Toluol, 14 g Norbornen und 1,5 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 9 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand an 60 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (1:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 60 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 3 - 5 erhält man die im Titel genannte Verbindung als langsam durchkristallisierenden Rückstand. Die schmierigen Kristalle werden auf Ton abgepresst und bei -20° 2 mal aus Aether/Pentan umkristallisiert; Smp. 55,5 - 56,6°.

Beispiel 17: 4,9-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 10 ml Toluol, 4,3 g Benzonorbornadien und 0,4 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 9 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb lei-

tet. Man dampft das Reaktionsgemisch im Hochvakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Aether/Pentan, wobei man die im Titel genannte Verbindung vom Smp. 105 - 118° erhält.

Beispiel 18: 4,9-Epoxy-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol

Ein Gemisch von 1,3 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 10 ml Toluol, 3,4 g 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin und 0,3 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Man dampft das Reaktionsgemisch im Hochvakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Aether/Pentan, wobei man die im Titel genannte Verbindung vom Smp. 123 - 125° erhält.

Beispiel 19: (3RS,3aRS,8bRS)-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-carbonsäureäthylester

Ein Gemisch von 1,64 g N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin, 1,62g Glyoxylsäureäthylester-äthylhalbacetal, 12 ml Inden und 12 ml Toluol wird 20 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Man dampft das Reaktionsgemisch ein und chromatographiert den Rückstand an 40 g Kieselgel mit 200 ml Benzol, gefolgt von 350 ml Benzol/Essigester (9:1), wobei man Fraktionen zu 50 ml auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 6 - 11 erhält man einen öligen Rückstand, der nach Kristallisation aus Aether/Pentan eine erste Portion der im Titel genannten Verbindung vom Smp. 93 - 95° ergibt. Die Mutterlauge ergibt nach fraktionierter Destil-

lation ein öliges Destillat vom Sdp. 150 - 160°/0,01 mm Hg, das nach Kristallisation aus Aether/Pentan eine weitere Portion der im Titel genannten Verbindung vom Smp. 93 - 95° ergibt.

Beispiel 20: 1-Acetyl-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-pyrazolidin

Ein Gemisch von 0,9 g N-Acetyl-N'-methylhydrazin, 10 ml Toluol, 8 ml Styrol und 1,51 g 4-Nitrobenzaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 3,5 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch 4 g Molekularsieb leitet. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 20° abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand an 75 g Kieselgel zuerst mit 450 ml Benzol/Essigester (9:1) und dann mit 750 ml Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 50 ml auffängt. Die Fraktionen 11 - 12 ergeben beim Eindampfen das eine der beiden möglichen Stereoisomeren der im Titel genannten Verbindung; Smp. 189 - 190°, nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Aether. Beim Eindampfen der Fraktionen 13 - 15 verbleibt das andere Stereoisomere der im Titel genannten Verbindung als Rückstand; Smp. 163 - 164°, nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Pentan.

Beispiel 21: cis-1-Acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-benz[g]indazol

Die im Titel genannte Verbindung wird analog zu den vorhergehenden Beispielen aus N-Acetyl-N'-methylhydrazin, 1,2-Dihydronaphthalin und Paraformaldehyd hergestellt und durch Chroma-

tographie an Kieselgel gereinigt; Smp. 97 - 98°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan.

Beispiel 22: cis-1-Dimethylaminoacetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol

Die im Titel genannte Verbindung wird analog zu den vorhergehenden Beispielen aus N-Dimethylaminoacetyl-N'-methylhydrazin, 1,2-Dihydronaphthalin und Paraformaldehyd hergestellt und mit Maleinsäure in das kristalline Hydrogenmaleinat übergeführt, welches nach Kristallisation aus Aethanol/Aether bei 140 - 141° schmilzt. Das als Ausgangsprodukt benötigte N-Dimethylaminoacetyl-N'-methylhydrazin wird durch Erhitzen eines Gemisches von Dimethylaminoessigsäureäthylester und N-Methylhydrazin hergestellt.

Beispiel 23: cis-1-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol

Die im Titel genannte Verbindung wird analog zu den vorhergehenden Beispielen aus N-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-N'-methylhydrazin, 1,2-Dihydronaphthalin und Paraformaldehyd hergestellt und chromatographisch gereinigt; Smp. 100 - 101°, nach Kristallisation aus Aether/Pentan. Das als Ausgangsprodukt benötigte N-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-N'-methylhydrazin wird durch Erhitzen eines Gemisches von (4-Methyl-1-piperazinyl)-essigsäureäthylester und N-Methylhydrazin hergestellt.

Beispiel 24: 3-(3,4-Diacetoxyphenyl)-1-methyl-2-phenacetyl-pyrazolidin

Ein Gemisch von 29 g 3,4-Diacetoxystyrol, 100 ml Toluol, 16,5 g N-Methyl-N'-phenacetylhydrazin und 8,2 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 5 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch einen Wasserabscheider leitet. Der beim Eindampfen des Reaktionsgemisches verbleibende Rückstand wird an 1 kg Kieselgel mit Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 1,5 l auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 5-7 erhält man die im Titel genannte Verbindung vom Smp. 91 - 92° (nach Kristallisation aus Aether/Pentan).

Beispiel 25: 2-Acetyl-3-(3,4-diacetoxyphenyl)-1-isopropylpyrazolidin

Ein Gemisch von 46 g 3,4-Diacetoxystyrol, 200 ml Toluol, 12 g N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin und 4 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre 30 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch einen Wasserabscheider leitet. Nach Zusatz von weiteren 6 g N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin und 2 g Paraformaldehyd wird das Gemisch wiederum 30 Minuten zum Sieden erhitzt, sodann mit 3 g N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin und 1 g Paraformaldehyd versetzt und zusätzlich 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Der beim Eindampfen des Reaktionsgemisches verbleibende Rückstand wird an 1,5 kg Kieselgel mit Benzol/Essigester (3:1) chromatographiert, wobei man Fraktionen zu 2 l auffängt. Beim Eindampfen der Fraktionen 8-10 erhält man die im Titel genannte Verbindung als öligen Rückstand. IR-spektrum (CH_2Cl_2) λ max: 1770, 1653 cm^{-1} .

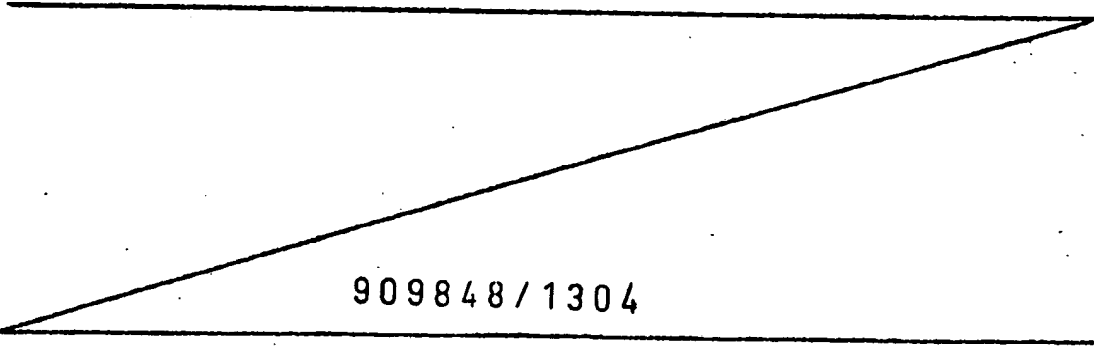
Beispiel 26: cis-1-Acetyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol

Ein Gemisch von 3,42 g N-Acetyl-N'-(1-methyl-4-piperidyl)-hydrazin, 20 ml Toluol, 10 ml Inden und 0,8 g Paraformaldehyd wird unter Stickstoffatmosphäre während 4 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch einen Wasserabscheider leitet. Das eingedampfte Reaktionsgemisch wird in Methanol gelöst und die Lösung mit 30 ml 5N methanolischer Salzsäure versetzt. Beim Eindampfen der Lösung verbleibt das Hydrochlorid der im Titel genannten Verbindung als Rückstand; Smp. 130 - 132° (nach Kristallisation aus Aethanol/Aether).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer N'-substituierter N-Acylpyrazolidin-Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Aldehyd oder eines seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate, ein N'-monosubstituiertes N-Acylhydrazin und ein Olefin, dessen C/C-Doppelbindung in einem gespannten Ringsystem eingebaut und/oder zu mindestens einer weiteren Mehrfachbindung konjugiert ist, unter Austritt von Wasser miteinander umgesetzt werden.
2. Verfahren zur Herstellung neuer N'-substituierter N-Acylpyrazolidin-Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Formaldehyd, ein N'-monosubstituiertes N-Acylhydrazin und ein Olefin, dessen C/C-Doppelbindung in einem gespannten Ringsystem eingebaut und/oder zu mindestens einer weiteren Mehrfachbindung konjugiert ist, unter Austritt von Wasser miteinander umgesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man den Formaldehyd in der als Paraformaldehyd bekannten polymeren Form einsetzt.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass das bei der Reaktion entstehende Wasser entfernt und/oder durch ein Trocknungsmittel gebunden wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Kondensat durch einen Wasserabscheider oder über ein festes Trocknungsmittel in das Reaktionsgemisch zurückgeleitet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch ein festes Trocknungsmittel zugefügt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Trocknungsmittel sog. Molekularsieb verwendet wird.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Styrol 1-Methyl-2-phenylacetyl-3-phenylpyrazolidin herstellt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Acrylsäureäthylester 3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin herstellt.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Inden cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol herstellt.



909848/1304

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und trans-Zimtsäureäthylester trans-3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-4-phenylpyrazolidin oder trans-4-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-3-phenylpyrazolidin herstellt.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Benzaldehyd, N-Acetyl-N'-methylhydrazin und Styrol 2-Acetyl-3,5-diphenyl-1-methyl-pyrazolidin herstellt.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und 1,2-Dihydronaphthalin cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol herstellt.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Acrylnitril 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-3-carbonitril und 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-4-carbonitril herstellt.
16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-methylhydrazin und 1,1-Diphenyläthylen 2-Acetyl-3,3-diphenyl-1-methylpyrazolidin herstellt.
17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin und Styrol 2-Acetyl-1-isopropyl-3-phenylpyrazolidin herstellt.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man Formaldehyd, N-Acetyl-N'-benzylhydrazin und Styrol 2-Ace-

tyl-1-benzyl-3-phenylpyrazolidin herstellt.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-benzylhydrazin und Inden cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]-pyrazol herstellt.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-benzylhydrazin und 1,2-Dihydronaphthalin cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol herstellt.

21. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-phenylhydrazin und Inden cis-1-Acetyl-2-phenyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]-pyrazol herstellt.

22. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Norbornen 4,7-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-1H-indazol herstellt.

23. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und Benzonorbornadien 4,9-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol herstellt.

24. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin 4,9-Epoxy-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol herstellt.

25. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass aus Glyoxylsäureäthylester Äthylhydrazet, N-Methyl-N'-phenyl-

300848/1304

DAD ORIGINAL

acetylhydrazin und Inden (3RS,3aRS,8bRS)-2-Methyl-1-phenyl-acetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-carbonsäureäthylester herstellt.

26. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus 4-Nitrobenzaldehyd, N-Acetyl-N'-methylhydrazin und Styrol 1-Acetyl-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)-5-phenylpyrazolidin herstellt.

27. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-methylhydrazin und 1,2-Dihydronaphthalin cis-1-Acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol herstellt.

28. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Dimethylaminoacetyl-N'-methylhydrazin und 1,2-Dihydronaphthalin cis-1-Dimethylaminoacetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol herstellt.

29. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-N'-methylhydrazin und 1,2-Dihydronaphthalin cis-1-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol herstellt.

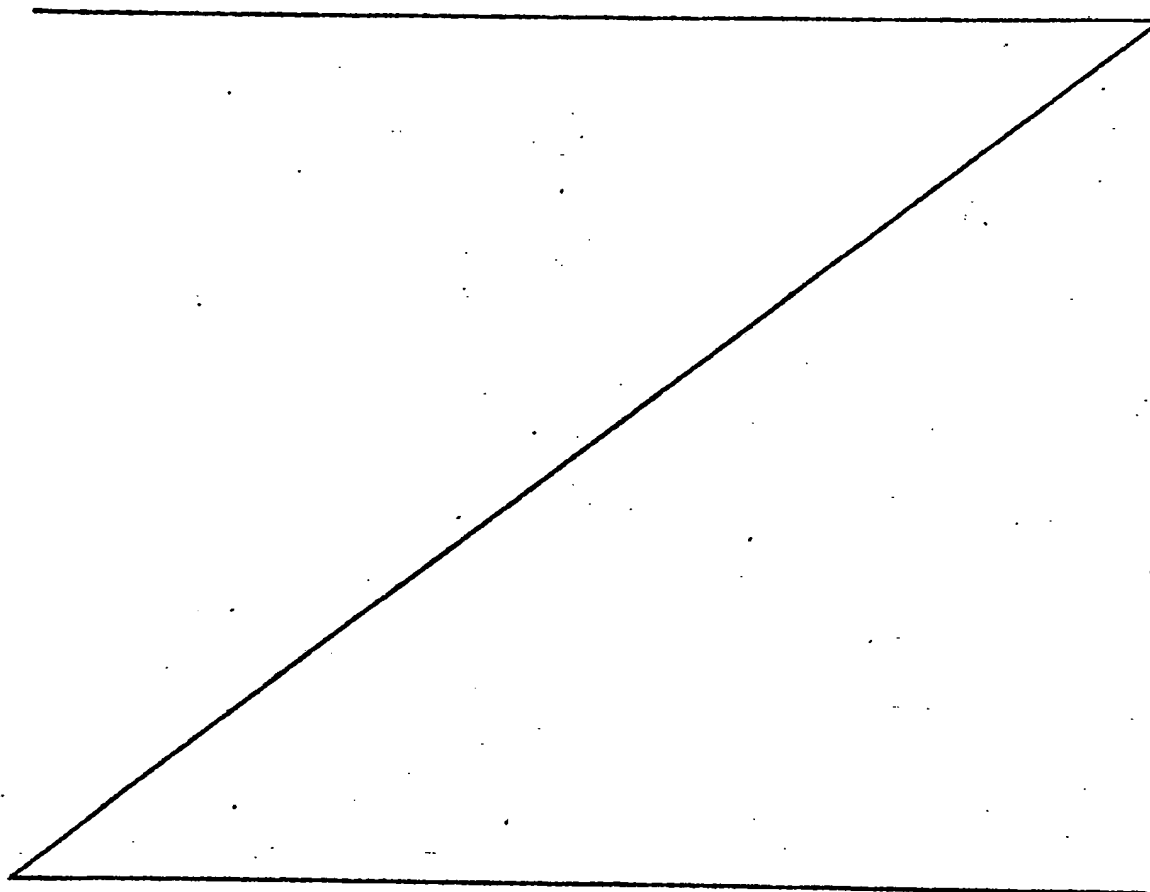
30. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Methyl-N'-phenylacetylhydrazin und 3,4-Diacetoxystyrol 3-(3,4-Diacetoxyphenyl)-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin herstellt.

31. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin und 3,4-Diacetoxystyrol 2-Acetyl-3-(3,4-diacetoxyphenyl)-1-isopropylpyrazolidin herstellt.

32. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Formaldehyd, N-Acetyl-N'-(1-methyl-4-piperidyl)-hydrazin und Inden cis-1-Acetyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol herstellt.

33. N'-substituierte N-Acyl-pyrazolidin-Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch Reaktion eines Aldehyds oder eines seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate mit einem N'-monosubstituierten N-Acylhydrazin und einem Olefin, dessen C/C-Doppelbindung in einem gespannten Ringsystem eingebaut und/oder zu mindestens einer weiteren Mehrfachbindung konjugiert ist, unter Austritt von Wasser erhalten werden.

34. 1-Methyl-2-phenylacetyl-3-phenylpyrazolidin.



909848/1304

35. 3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin.
36. cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol.
37. trans-3-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-4-phenyl-pyrazolidin oder trans-4-Aethoxycarbonyl-1-methyl-2-phenylacetyl-3-phenyl-pyrazolidin.
38. 2-Acetyl-3,5-diphenyl-1-methyl-pyrazolidin.
39. cis-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz-[g]indazol.
40. 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-3-carbonitril.
41. 1-Methyl-2-phenylacetylpyrazolidin-4-carbonitril.
42. 2-Acetyl-3,3-diphenyl-1-methylpyrazolidin.
43. 2-Acetyl-1-isopropyl-3-phenylpyrazolidin.
44. 2-Acetyl-1-benzyl-3-phenylpyrazolidin.
45. cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno-[1,2-c]pyrazol.
46. cis-1-Acetyl-2-benzyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol.
47. cis-1-Acetyl-2-phenyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol.

48. 4,7-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-1H-indazol.
49. 4,9-Methano-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol.
50. 4,9-Epoxy-2-methyl-1-phenylacetyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indazol.
51. (3RS,3aRS,8bRS)-2-Methyl-1-phenylacetyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-carbonsäureäthylester.
52. 1-Acetyl-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)-5-phenylpyrazolidin.
53. cis-1-Acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol.
54. cis-1-Dimethylaminoacetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol.
55. cis-1-(4-Methyl-1-piperazinyl)acetyl-2-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydrobenz[g]indazol.
56. 3-(3,4-Diacetoxyphenyl)-1-methyl-2-phenylacetylpyrazolidin.
57. 2-Acetyl-3-(3,4-diacetoxyphenyl)-1-isopropylpyrazolidin.
58. cis-1-Acetyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-indeno[1,2-c]pyrazol.

3700/SM/BS

~~S A N D O Z AG.~~

909848/1304

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.